

(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. 7  
 C08G 63/08

(11) 공개번호 특2003-0032896  
 (43) 공개일자 2003년04월26일

(21) 출원번호 10-2002-0063955  
 (22) 출원일자 2002년10월18일

(30) 우선권주장 1020010064164 2001년10월18일 대한민국(KR)

(71) 출원인 주식회사 삼양사  
 서울 종로구 연지동 263번지

(72) 발명자 서민효  
 대전광역시서구둔산2동909번지수정타운2-1008  
 김봉오  
 대전광역시동구대2동125-11  
 최인자  
 대전광역시유성구화암동63-2  
 심명섭  
 서울특별시서초구방배2동우성아파트106-503

(74) 대리인 이원희

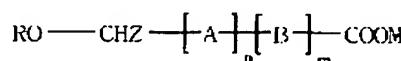
심사청구 : 있음

(54) pH 변화에 따라 고분자 미셀을 형성하는 생분해성 폴리락트산 유도체 및 이를 이용한 난용성 약물 전달체

요약

본 발명은 pH에 따라 미셀을 형성하는 하기 화학식 1로 표시되는 생분해성 폴리락트산 유도체 및 이의 용도에 관한 것으로, 한쪽 말단에 존재하는 카르복시산이 pH 4 이상의 수용액에서 친수성기로 작용하여 미셀을 형성할 수 있어, 상기 미셀 내부에 난용성 약물의 함유가 가능하여 다양한 형태의 약물 전달체로 응용이 가능하다.

화학식 1



(상기 식에서, A, B, R, Z, M, m 및 n은 명세서 내에 정의한 바와 같다.)

### 대표도

도 2

색인어

폴리락트산, 카르복시산

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 D,L-폴리락트산의  $^1\text{H-NMR}$ 을 나타낸 그래프이며,

도 2는 본 발명의 D,L-폴리락트산 나트륨염의  $^1\text{H-NMR}$ 을 나타낸 그래프이며,

도 3은 본 발명의 D,L-폴리락트산 나트륨염의 크기별 배제 크로마토그래피(size exclusion chromatography, SEC) 스펙트럼을 나타낸 그래프이며,

(a)는 미셀이 형성된 D,L-폴리락트산 나트륨염을 나타낸 피크

(b)는 미셀이 형성되지 않은 D,L-폴리락트산 나트륨염을 나타낸 피크

도 4는 본 발명에서  $\text{CDCl}_3$  용매하에서 D,L-폴리락트산 나트륨염 및 파클리탁셀 혼합물의  $^1\text{H-NMR}$ 을 나타낸 그래프이며,

도 5는 본 발명에서  $\text{D}_2\text{O}$  용매하에서 D,L-폴리락트산 나트륨염 및 파클리탁셀 혼합물의  $^1\text{H-NMR}$ 을 나타낸 그래프이며,

도 6은 pH 변화에 따른 사이클로스포린(cyclosporin)의 가용화를 나타낸 그래프이다.

도 7은 pH 변화에 따른 D,L-폴리락트산 나트륨염의 용해도를 나타낸 사진이다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 pH 4 이상의 수용액에서 미셀을 형성할 수 있는, 한쪽 말단에 카르복시산을 함유하는 폴리락트산 유도체 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명의 폴리락트산 유도체는 약학적 조성물에 사용된다.

난용성인 약물의 가용화는 약물을 경구 및 비경구 투여로 체내에 전달하기 위해서 필수적인 기술이다. 이러한 가용화 방법은 수-혼화성 유기 용매(water-miscible organic solvent)와 물의 혼합 용매에 난용성 약물을 용해시키는 방법; 산 또는 염기를 함유한 난용성 약물의 구조식을 물에 용해되는 염 형태로 개량하여 용해시키는 방법; 난용성 약물을 제 3의 물질과 결합시켜 물에 용해되는 복합체(complex)를 형성시키는 방법; 그리고, 수용액에 계면활성제를 가하여 미셀을 형성한 후 난용성 약물을 포함시키는 방법 등이 널리 사용되고 있다[Leon Lachman, "The theory and practice of industrial pharmacy", Lea & Febiger, Philadelphia, 1986].

- 그 중 계면활성제에 의해 형성된 미셀은 한 드롭렛(droplet)의 단위 크기가 수 nm~수십  $\mu\text{m}$ 로 제어가 가능하며, 상기 드롭렛에 난용성 약물이 포함되어 수용액에 미세하게 분산된 형태를 지니게 된다. 이러한 이유로 미셀을 형성시켜 난용성 약물을 가용화하는 방법이 가장 바람직하게 사용되고 있으며, 미셀을 이용한 가용화 방법에서는 계면활성제가 핵심 기술 중의 하나이다.

계면활성제 분자의 화학 구조상 특징은 분자의 한쪽에는 물과 친화성이 큰 친수성 블록(hydrophilic block)이 있고, 반대쪽에는 기름과 친화성이 큰 소수성 블록(hydrophobic block)을 갖고 있다. 상기 친수성 블록이 발달하면, 물에 잘 용해되는 반면, 반대로 소수성 블록이 발달되어 있으면, 유기 용매에 잘 녹게 된다. 계면활성제는 이온계면활성제와 비이온계면활성제로 분류되는데, 이온계면활성제는 수용액에서 해리되어 이온 또는 이온미셀(ionic micelle)을 생성하여 계면활성을 나타내는 것이며, 이에 비해 비이온계면활성제는 수용액에서 해리되는 작용기를 갖지 않으면서도 계면활성 작용을 나타내는 것으로 전기적으로 중성이다. 난용성 약물을 가용화하는 방법에서, 비이온계면활성제는 전기적 중성으로 인해 이온에 의한 난용성 약물에 영향을 가하지 않는다. 이러한 계면활성제는 지방산 유도체의 음이온염, 트윈(tween) 또는 스판(span) 등의 소르비탄(sorbitan) 유도체, 폴리옥시에틸렌 모노알킬에테르 유도체(BRIJ 및 MYRJ 계열) 및 지방산 유도체의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 유도체, 크레모포아 등의 폴리옥시에틸레이티드 캐스터 오일 유도체 등이 있다.

유럽특허 제 0645145호에서는 난용성 약물인 파클리탁셀을 비이온계면활성제인 크레모포아 EL(Cremophor EL)을 사용하여 가용화시키는 방법이 공지되어 있다. 그러나, 상기 계면활성제를 이용하여 가용화된 난용성 약물을 인체에 경구 또는 비경구로 투여시 상기 계면활성제의 과민반응 등의 부작용으로 인하여 사용이 매우 제한되며, 수용액상에 존재하는 미셀의 안정성이 매우 낮아서 비교적 장시간 방치할 경우 약물이 석출되는 단점이 있다.

한편, 생체 적합성이 뛰어난 생분해성 고분자를 이용하여 난용성 약물을 가용화하는 연구가 진행되었다. 미합중국특허 제 5,449,513호에는 생체 적합성이 우수한 친수성 블록과 생분해성인 소수성 블록으로 구성된 이중 또는 삼중 블록 공중합체(block copolymer)로 이루어진 고분자를 이용한 난용성 약물의 가용화 방법이 개시되었다. 구체적으로, 친수성 고분자로 폴리에틸렌글리콜을, 소수성 고분자로 폴리아미노산 유도체, 특히 폴리벤질 아스파트산을 사용하여 제조한 이중 블록 공중합체에 소수성 항암제인 독소루비신 또는 소염 진통제인 인도메타신을 가용화시킨 고분자 미셀을 개시하고 있다. 그러나, 이 고분자 미셀에 사용된 폴리아미노산 유도체는 생체내에서 가수분해되지 않고 효소에 의해서만 분해되며, 면역반응을 일으키는 등의 단점이 있다.

또한, 미합중국특허 제 5,429,826호는 친수성 고분자인 폴리알킬렌글리콜과 소수성 고분자인 폴리락트산의 이중 또는 다중 블록 공중합체의 말단기에 아크릴산 유도체를 결합시킨 공중합체를 수용액에서 고분자 미셀화시킨 다음 가교 결합시켜 고분자 미셀을 안정화시키는 기술을 보고하였다. 그러나, 이 기술은 가교 결합된 고분자가 분해되지 않는 단점이 있다.

한편, 생분해성 고분자인 폴리락트산은 생체 적합성이 우수하고, 인체에 무해한 락트산으로 가수분해되는 특징으로 인하여 다양한 형태로 약물 전달체에 응용되고 있다. 상기 폴리락트산 유도체는 그 분자량에 따라서 다양한 성질을 가지며, 분자량 2,000 달톤 이상에서 물에 녹지 않는 특성을 이용하여 마이크로스피어(microsphere), 나노입자(nanoparticle), 고분자 젤(polymeric gel) 및 임프란트제(implant agent) 등의 형태로 개발되었다. 그러나, 분자량 2,000 달톤 이하의 고분자는 pH 4 이상의 수용액에서 용해되기 때문에 약물 전달체로 개발된 시도가 없었다.

이에, 본 발명자들은 화학식 1로 표시되는 분자량이 500~2,000 달톤인 폴리락트산 유도체를 제조하였고, 상기 유도체가 pH 4 이상에서 미셀을 형성하고 난용성 약물을 상기 미셀 내부에 함유시켜 난용성 약물의 가용화가 가능함을 알 아내어 본 발명을 완성하였다.

### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 생체적합성이 우수하며, pH 4 이상의 수용액에서 고분자 미셀을 형성하는 생분해성 폴리락트산 유도체, 그의 제조방법 및 그의 용도를 제공하는 것이다.

구체적으로, 본 발명의 목적은 한쪽 말단에 카르복시산을 함유하며, pH 4 이상의 수용액에서 미셀을 형성하는 폴리락트산 유도체를 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 2-하이드록시 카르복시산 유도체를 축중합하여 제조하는 폴리락트산 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 pH 4 이상에서 상기 폴리락트산 유도체로 형성된 미셀을 포함하는 고분자 조성물을 제공하는 것이다.

또한, 본 발명의 또 다른 목적은 pH 4 이상에서 상기 폴리락트산 유도체로 형성된 미셀 내부에 난용성 약물이 포함된 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

### 발명의 구성 및 작용

상기 목적을 달성하기 위하여,

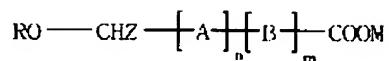
본 발명은 pH 4 이상에서 미셀을 형성할 수 있는, 한쪽 말단에 카르복시산을 함유하는 하기 화학식 1로 표시되는 폴리락트산 유도체를 제공한다.

또한, 본 발명은 2-히드록시 카르복시산 유도체를 축매없이 가온 및 감압하여 얻어지는 폴리락트산 유도체의 제조방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 상기 폴리락트산 유도체로 형성된 미셀을 포함하는 고분자 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 pH 4 이상에서 상기 폴리락트산 유도체로 형성된 미셀 내부에 난용성 약물이 포함된 약학적 조성물을 제공한다.

### 화학식 1



(상기 식에서,

A는  $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{C}}{\text{||}}}\text{—}\text{O—CH}_2\text{—}$ 이고,

B는  $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{C}}{\text{||}}}\text{—}\text{O—CH}_2\text{—}$ ,  $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{C}}{\text{||}}}\text{—}\text{O—CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O—}$  또는

$\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{C}}{\text{||}}}\text{—}\text{O—CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3\text{—}$ 이고,

R은 수소, 아세틸기, 벤조일기, 데카노일기, 팔미토일기, 메틸기 또는 에틸기이며,

Z 및 Y는 수소, 메틸기 또는 폐닐기이며,

M은 수소, 나트륨, 칼륨 또는 리튬이며,

n은 1~30의 정수이며,

m은 0~20의 정수이다.)

이하 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

본 발명은 한쪽 말단에 카르복시산을 함유하는 상기 화학식 1로 표시되는 폴리락트산 유도체를 포함한다.

상기 화학식 1로 표시되는 폴리락트산 유도체는 2-히드록시 카르복시산 유도체의 단일 또는 랜덤 공중합체가 바람직 하며, 더욱 바람직하게는 D,L-폴리락트산, D,L-락트산과 만델릭산의 공중합체, D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체, D,L-락트산과 카프로락톤의 공중합체 또는 D,L-락트산과 1,4-디옥산-2온의 공중합체가 있다.

상기 폴리락트산 유도체는 한쪽 말단에 카르복시산기 또는 카르복시산 알칼리금속염을 가지며, 바람직하게는 카르복시산 알칼리금속염을 가진다. 상기 카르복시산 알칼리금속염은 나트륨, 칼륨 또는 리튬의 1가 금속이온인 금속 이온염 형태의 폴리락트산 유도체를 형성하며, 실온에서 고체 상태로 존재하며, 공기 중의 수분에 노출되어도 pH가 중성이므로 매우 안정한 형태를 띤다.

또한, 상기 폴리락트산 유도체는 다른 쪽 말단은 히드록시기이거나, 아세틸기, 벤조일기, 데카노일기 또는 팔미토일기 등과 같이 에스테르화된 유도체를 형성하며, 또는 메틸기 또는 에틸기 등으로 알킬화된 유도체를 형성한다.

상기 폴리락트산 유도체가 수용액 내에서 미셀을 형성하기 위해서는 수용액에 용해 후 폴리락트산 분자 내 존재하는 친수성 및 소수성기가 균형을 이루어야 가능하다. 그 결과, 소수성을 나타내는 에스테르 부분의 분자량이 커지면 말단의 카르복시산 음이온끼리의 회합이 어려워 미셀 형성이 잘 이루어질 수 없다. 이에, pH 4 이상에서 미셀을 형성할 수 있는 적절한 수평균 분자량은 500~2,000 달톤으로, 분자량이 500달톤 이하이면 물에 완전히 용해되어 미셀 형성 자체가 어렵고, 분자량이 2,000 달톤 이상이면 소수성이 너무 커져서 미셀 형성이 어렵다. 또한, 분자량이 높을수록 수용액에서 용해되지 않아서 미셀을 형성할 수 없게 된다. 이러한 폴리락트산 유도체의 분자량은 제조시 반응온도, 진공도 및 시간 등을 적절히 조절하여 이를 수 있다.

본 발명의 실험예에 따르면, 화학식 1의 폴리락트산 유도체는 pH에 따라 용해도가 변화하는데, pH 4이상의 수용액에서는 완전히 용해되어 육안으로 관찰시 맑은 용액 상태로 관찰되었으나, 상기 pH를 4 이하로 조절하였을 경우, 폴리락트산 유도체가 일부 석출됨을 알 수 있다. 생분해성 고분자는 일반적으로 pH 10 이상에서 가수분해되므로, 상기 폴리락트산 유도체는 pH 1~10 범위에서 사용할 수 있으며, 상기 고분자들이 생분해성 고분자임을 고려할 때, pH 4~8의 범위에서 제조 및 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명의 폴리락트산 유도체를 이용하여 pH 4 이상의 수용액에서 분산시킨 결과, 크기별 배제 크로마토그래피(SEC)로 측정하여 미셀이 형성됨을 확인할 수 있었고, 이때 미셀의 크기가 약 9~21 nm임을 알 수 있었다. 또한, 도 3 및 표 6에 나타낸 바와 같이, 상기 폴리락트산 유도체의 농도가 진할수록 형성되는 미셀 수가 증가하며 하이드록시 말단을 데카노일기 또는 팔미토일기 등으로 치환하여 하이드록시 말단 부분의 소수성을 증가시킬수록 형성되는 미셀 함량이 증가하는 것을 알 수 있다.

또한, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 폴리락트산 유도체의 제조방법을 포함한다.

구체적으로, 화학식 1에서 R이 수소인 폴리락트산 유도체 및 R이 아세틸기, 벤조일기, 데카노일기, 팔미토일기, 메틸기 또는 에틸기로 이루어진 폴리락트산 유도체의 제조방법을 포함한다.

(1) 화학식 1에서 R이 수소인 폴리락트산 유도체의 제조방법에 있어서,

2-히드록시 카르복시산 유도체 모노머를 가온, 감압하에서 축중합 반응시키는 단계(단계 1),

상기 단계1의 생성물에 중류수를 가하여 폴리락트산 유도체를 침전시켜서 저분자량의 올리고머를 제거하는 단계(단계 2),

상기 폴리락트산 유도체를 중성 또는 알칼리 수용액을 가하여 용해시키는 단계(단계 3),

상기 단계3의 수용액으로부터 폴리락트산 유도체를 석출하는 단계(단계4),

상기 4단계에서 얻어진 폴리락트산 유도체에 금속 알칼리염을 첨가하여 화학식 1의 R이 수소인 폴리락트산 유도체를 얻는 단계(단계 5)로 이루어진 제조방법을 포함한다.

상기 제조방법에서 단계 5는 생략될 수 있으며, 단계 5를 생략한 경우는 금속 이온으로 치환되지 않은 카르복시산기를 말단에 함유하는 폴리락트산 유도체가 형성된다.

상기 단계 1은 2-히드록시 카르복시산 유도체를 촉매없이 100~200 ??의 온도 범위에서 25~0.1  $\text{mmHg}$ 의 감압조건 하에서 6~24 시간 반응시켜 폴리락트산 유도체를 얻는다. 하기 실시예에서 보는 바와 같이, 단계 1의 반응시, 온도, 감압조건 및 반응시간에 따라 얻어지는 폴리락트산 유도체의 수평균 분자량 및 수득률이 변화함을 알 수 있으며, 상기 조건을 이용하여 가장 바람직한 폴리락트산 유도체를 얻을 수 있다. 구체적으로, 반응온도가 올라갈수록, 반응시간이 길어질수록, 또한 압력이 작아질수록 수평균 분자량이 증가하고 수득률 또한 증가함을 알 수 있다.

단계 2는 상기 단계 1에서 얻어진 폴리락트산 유도체에 중류수를 가하여 폴리락트산 유도체를 침전시켜서 물에 녹는 저분자량의 올리고머를 제거한다.

단계 3은 상기 침전된 폴리락트산 유도체를 pH 7 이상의 중성 또는 알칼리 수용액, 바람직하게는 pH 7~9 의 수용액에 가하여 용해시킨다.

단계 4는 상기 용해된 폴리락트산 유도체를 1N 산으로 pH를 1.5~2.5로 조절하여 폴리락트산 유도체를 석출시키거나, 또는 상기 단계 3에서 얻어진 폴리락트산 유도체 수용액에 디클로로메탄 또는 클로로포름 등의 유기 용매를 가하여 폴리락트산 유도체를 추출한 다음 진조하여 카르복시산 말단기를 함유한 폴리락트산 유도체를 얻는다. 상기 카르복시산 말단기를 함유한 폴리락트산 유도체는 수평균 분자량 500~2,000 달톤의 고분자이다.

또한, 단계 5는 상기 단계 4에서 얻어진 폴리락트산 유도체를 아세톤 또는 아세톤 수용액에 용해시킨 후 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산칼륨 또는 탄산리튬의 수용액을 가하여 중화시킨 후 용매를 증발시켜 화학식 1로 표시되는 금속 이온염 상태이고, R이 수소인 폴리락트산 유도체를 제조한다.

한쪽 말단이 카르복시산기인 폴리락트산 유도체는 실온에서 고점도의 액체 상태로 존재하며, 한쪽 말단이 카르복시산 금속 이온염인 폴리락트산 유도체는 고체상으로 존재한다.

(2) 또한, 화학식 1에서 R이 아세틸기, 벤조일기, 데카노일기, 팔미토일기, 메틸기 또는 에틸기인 폴리락트산 유도체의 제조방법에 있어서,

2-히드록시 카르복시산 유도체 모노머를 가온, 감압하에서 축중합 반응시키는 단계(단계 1),

상기 단계1의 생성물에 중류수를 가하여 폴리락트산 유도체를 침전시켜서 저분자량의 올리고머를 제거하는 단계(단계 2),

상기 폴리락트산 유도체를 중성 또는 알칼리 수용액을 가하여 용해시키는 단계(단계 3),

상기 단계3의 수용액으로부터 폴리락트산 유도체를 석출하는 단계(단계4),

상기 4단계에서 얻어진 폴리락트산 유도체를 초산 무수물, 염화 아세트산, 염화 벤조산, 염화 데칸산, 염화 팔미트산, 요오드화 메틸 또는 요오도화 에틸과 반응시켜 히드록시기 말단기를 치환시키는 단계(단계 5), 및

상기 치환된 폴리락트산 유도체에 금속 알칼리염을 첨가하여 화학식 1의 R이 아세틸기, 벤조일기, 데카노일기, 팔미토일기, 메틸기 또는 에틸기인 폴리락트산 유도체를 얻는 단계(단계 6)로 이루어진 제조방법을 포함한다.

상기 제조방법에서 단계 6은 생략될 수 있으며, 단계 6을 생략한 경우는 금속 이온으로 치환되지 않은 카르복시산기를 말단에 함유하는 폴리락트산 유도체가 형성된다.

상기 단계 5는 상기 카르복시산 말단기를 함유한 폴리락트산 유도체를 초산 무수물, 염화 아세트산, 염화 벤조산, 염화 데칸산, 염화 팔미트산, 요오드화 메틸 또는 요오도화 에틸 등과 반응시켜 히드록시 말단기를 아세틸기, 벤조일기, 데카노일기, 또는 팔미토일기의 에스테르화된 유도체 또는 메틸기 또는 에틸기의 알킬화된 유도체로 치환한다.

또한, 본 발명은 상기 폴리락트산 유도체로 형성된 고분자 미셀을 포함하는 고분자 조성물을 포함한다.

또한, 본 발명은 pH 4 이상에서 폴리락트산 유도체로 형성된 고분자 미셀 내부에 난용성 약물이 포함된 약학적 조성물을 포함한다.

난용성 약물을 인체에 경구 또는 비경구로 투여하기 위하여, 본 발명의 폴리락트산 유도체를 이용하여 pH 4 이상의 수용액에서 미셀을 형성하고, 상기 형성된 미셀 내부에 난용성 약물을 함유시켜 가용화한다. 실시예에 따르면, 난용성 약물을 인체 투여시, 폴리락트산 유도체의 미셀이 깨져 난용성 약물이 서서히 용출되어 약리효과를 나타내게 된다.

본 발명의 폴리락트산 유도체를 이용하여 가용화할 수 있는 난용성 약물은 물에 대한 용해도가 10 mg/ml 이하인 난용성 약물이면 그 어떤 것이라도 사용가능하다. 대표적인 난용성 약물로는 파클리탁셀, 케토코나졸, 이트라코나졸, 사이클로스포린, 시사프라이드, 아세트아미노펜, 아스피린, 아세틸살리실산, 인도메타신, 나프로센, 와파린, 파파베린, 티오아벤다졸, 미코나졸, 시나리진, 독소루비신, 오메프라졸, 콜레칼시페롤, 멜팔란, 니페디핀, 디콕신, 벤조산 트립토판, 타이로신, 페닐알라닌, 아스트레오남, 이부프로펜, 펜옥시메틸페니실린, 탈리도마이드, 메틸테스토스테론, 프로클로르페라진, 히드로코티손, 디테옥시퓨린 뉴클레오사이드, 비타민 D2, 술폰아미드, 술포닐우레아, 파라아미노벤조산, 멜라토닌, 벤질페니실린, 클로람뷰실, 디아제핀, 디기톡신, 히드로코티손 뷰레이트, 메트로니다졸 벤조산염, 톨부타마이드, 프로스타글란딘, 플루드로코티손, 그리세오플빈, 미코나졸 질산염, 류코트라이엔 비포 억제제, 프로프라놀롤, 테오필린, 폴리비프로펜, 벤조산 나트륨, 벤조산, 리보플라빈, 벤조디아제핀, 페노바비탈, 글리뷰라이드, 셀파이아진, 셀파에틸티아디아졸, 디클로페낙 나트륨, 피니로인, 히오리다진히드로클로라이드, 브로피리민, 히드로클로로티아지드 및 플로코나졸 등이 있다.

이외에도, 항생제, 소염 진통제, 마취제, 호르몬류, 고혈압 치료제, 당뇨병 치료제, 고지질증 치료제, 항바이러스제, 파킨슨병 치료제, 치매 치료제, 항 구토제, 면역 억제제, 케양 치료제, 변비 치료제 또는 항 말라리아제로 사용되는 난용성 약물들이 포함된다.

상기 난용성 약물은 폴리락트산 유도체로 형성된 미셀 내부에 적절히 포함되기 위하여, 폴리락트산 유도체 80.0~99.9 중량%, 난용성 약물 0.1~20.0 중량% 함량으로 첨가된다.

상기 폴리락트산 유도체는 난용성 약물을 함유한 미셀 형태로 제조하여 경구 투여 또는 비경구 투여 할 수 있다.

비경구 투여는 난용성 약물을 혈관, 피하 및 근육 등의 투여경로로 주사하며, 특히 상기 폴리락트산 유도체에 난용성 약물을 함께 섞은 후 근육 또는 피하에 주사하며, 또한, 경구 투여는 본 발명의 폴리락트산 유도체에 난용성 약물을 혼합한 후 정제 또는 캡슐 형태로 제조하여 투여 가능하게 할 수 있다.

또한 비경구 투여는 pH 6~7인 체액에서 서서히 미셀이 형성되게 하는 제형으로 제조하며, 경구 투여는 pH 1~2인 위장에서는 약물이 방출되지 않고, pH 6~7인 소장에서는 미셀 형태로 약물을 가용화시켜 방출하는 제형으로 제조할 수 있다.

본 발명의 난용성 약물이 함유된 약학적 조성물은 경구 투여시 위를 거쳐 소장으로 이동한다. 이때 위의 pH는 소장의 pH에 비해 낮으며, 본 발명의 약학적 조성물에 포함된 폴리락트산은 낮은 pH에서는 정제 또는 캡슐 형태를 그대로 유지하여 약물이 방출되지 않는다. 하지만 pH 6~7인 소장으로 이동한 약학적 조성물은 약물을 포함하는 미셀 형태로 서서히 가용화되어 약물이 방출되면서 소장에서 흡수된다. 이러한 특성은 낮은 pH에서 불안정한 약물이 낮은 pH 용액에서 방출되는 것을 막아 약물의 안정성을 향상시키며, 또한 pH 1~2의 용액에서 석출되어 위궤양 등의 부작용을 나타내는 소염진통제 등은 위에서는 방출되지 않고 pH 6~7인 소장에서 방출되도록 하여 약물의 부작용을 감소시키고 약효를 향상시킬 수 있는 장점이 있다.

상기 폴리락트산 유도체를 이용하여 난용성 약물을 함유한 미셀을 제조하는 방법은 하기에 나타낸 바와 같다.

상기 폴리락트산 유도체 및 난용성 약물을 아세톤, 아세트산 에틸, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 에탄올, 메탄올, 클로로포름 또는 아세트산에 녹인 후 유기 용매를 제거하고, 폴리락트산 유도체 및 난용성 약물의 균일한 혼합물을 제조한다. 상기 얻어진 혼합물에 중류수를 가하고 수용액의 pH 4~8로 조절하면 저절로 약물 함유 미셀이 형성되며, 상기 난용성 약물 함유 미셀 수용액을 동결건조한다.

또한, 경구제제로 제조하기 위해서는 상기 폴리락트산 유도체와 난용성 약물을 유기 용매에 용해시킨 후 용매를 제거하고, 생성된 폴리락트산 유도체와 난용성 약물의 혼합물을 경구용 부형제와 혼합하여 정제를 제조하거나, 캡슐에 충진하여 제조한다.

본 발명의 실시예에 따르면, 난용성 약물인 파클리탁셀 및 싸이클로스포린을 이용하여 가용화 실험을 수행한 결과, 미셀의 크기가 14~35 nm이고, 상기 난용성 약물의 용해도가 10~25 mg/ml로 가용화 됨을 확인할 수 있다.

이하 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 구체적으로 설명하나, 이들은 본 발명을 설명하기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 범위가 이하 실시예 및 실험예에 의해 어떤 식으로든 제한되는 것은 아니다.

#### 실시예 1~12 폴리락트산 유도체의 합성

고분자는 2-히드록시 카르복시산 유도체를 촉매없이 가온(100~200 ??) 및 감압(100~0.1 mmHg) 조건하에서 6~24 시간 반응 시킨 후 정제하여 제조하였다.

#### < 실시예 1> D,L-폴리락트산(PLA-COOH) 합성 1

D,L-락트산 100 g을 250 ml의 삼구 등근 바닥 플라스코에 넣고 교반기를 장치한 후 80 ??로 가열한 기름 중탕에서 가열 및 감압 아스파레이터로 25 mmHg로 감압하면서 1 시간 동안 반응시켜 과량으로 존재하는 수분을 제거하였다.

반응 온도를 150 °C로 상승시키고, 압력을 25 mmHg로 감압한 조건에서 6 시간 반응시킨 후 반응을 종결하고, 생성된 반응물에 1 ℥의 증류수를 가하여 고분자를 석출시켰다.

석출된 고분자를 증류수에 다시 가하여 pH 4 이하의 수용액에서 용해되는 저분자량의 올리고머를 제거한 후 석출된 고분자를 1 ℥의 증류수에 다시 가하였고, 탄산수소나트륨을 소량씩 가하여 수용액의 pH 가 6~8이 되게 하여 고분자를 용해시켰다. 이때 물에 용해되지 않는 고분자는 원심분리 또는 필터 등의 방법으로 분리하여 제거하였다.

1N 염산 수용액을 소량씩 가하여 다시 수용액을 pH 2로 조절하면서 고분자를 수용액에서 석출시켰다. 석출된 고분자를 증류수로 2번 더 행군 다음 분리하여 감압하에서 건조하여 비결정성 고분자 (D,L-폴리락트산, 59 g, 수득률 59%)를 얻었다. 고분자의 수평균 분자량은  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼(도 1)으로 결정하였으며, 540 달톤이었다.

#### < 실시예 2> D,L-폴리락트산(PLA-COOH) 합성 2

반응 온도를 160 °C로 상승시키고, 압력을 10 mmHg로 감압한 조건에서 12 시간 반응시킨 것을 제외하고 상기 실시예 1과 동일한 방법을 수행하였다. D,L-폴리락트산은 66 g(수득률 66 %)을 얻었으며, 이 때 수평균 분자량은 1140 달톤이었다.

#### < 실시예 3> D,L-폴리락트산(PLA-COOH) 합성 3

반응 온도를 160 °C로 상승시키고, 압력을 10 mmHg로 감압한 조건에서 24 시간 반응시킨 것을 제외하고 상기 실시예 1과 동일한 방법을 수행하였다. D,L-폴리락트산은 71 g(수득률 71 %)을 얻었으며, 이 때 수평균 분자량은 1550 달톤이었다.

#### < 실시예 4> D,L-폴리락트산(PLA-COOH) 합성 4

반응 온도를 160 °C로 상승시키고, 압력을 5 mmHg로 감압한 조건에서 24 시간 반응시킨 것을 제외하고 상기 실시예 1과 동일한 방법을 수행하였다. D,L-폴리락트산은 75 g(수득률 75 %)을 얻었으며, 이 때 수평균 분자량은 2100 달톤이었다.

상기 실시예 1~4에서 합성한 D,L-폴리락트산을 하기 표 1에 나타내었다.

[표 1]

실시예	반응온도(°C)	반응시간(hr)	압력(mmHg)	수평균분자량(달톤)	수득률(%)
1	150	6	25	540	59
2	160	12	10	1140	66
3	160	24	10	1550	71
4	160	24	5	2100	75

\* 수득률=(얻어진 고분자/사용된 모노머) × 100

#### < 실시예 5> D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA-COOH) 합성 1

D,L-락트산 55 g(0.6 mole)과 글리콜산 45 g(0.6 mole)을 함께 250 ml의 3구 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 반응 온도를 150 °C 상승시키고, 압력을 10 mmHg로 감압한 조건에서 12 시간 반응시킨 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법을 수행하였다. D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA-COOH)는 63 g(수득률 63 %)을 얻었으며, 이 때 수평균 분자량은 920 달톤이었다. 또한, 생성물의 D,L-락트산/글리콜산의 몰비는 52/48 이었다.

#### < 실시예 6> D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA-COOH) 합성 2

D,L-락트산 73 g(0.8 mole)과 글리콜산 27 g(0.35 mole)을 함께 250 ml의 3구 등근 바닥 플라스크에 넣고, 반응 온도를 160 °C로 상승시키고, 압력을 10 mmHg로 감압한 조건에서 12 시간 반응시킨 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법을 수행하였다. D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA-COOH)는 65 g(수득률 65 %)을 얻었으며, 이 때 수평균 분자량은 1040 달톤이었다. 또한, 생성물의 D,L-락트산/글리콜산의 몰비는 67/33 이었다.

< 실시예 7> D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA-COOH) 합성 3

D,L-락트산 91 g(1.0 mole)과 글리콜산 9 g(0.12 mole)을 함께 250 ml의 3구 등근 바닥 플라스크에 넣고, 반응 온도를 160 °C로 상승시키고, 압력을 10 mmHg로 감압한 조건에서 12 시간 반응시킨 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법을 수행하였다. D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA-COOH)는 68 g(수득률 68 %)을 얻었으며, 이 때 수평균 분자량은 1180 달톤이었다. 또한, 생성물의 D,L-락트산/글리콜산의 몰비는 91/9 이었다.

< 실시예 8> D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA-COOH) 합성 4

D,L-락트산 73 g(0.8 mole)과 글리콜산 27 g(0.35 mole)을 함께 250 ml의 3구 등근 바닥 플라스크에 넣고, 반응 온도를 180 °C로 상승시키고, 압력을 5 mmHg로 감압한 조건에서 24 시간 반응시킨 것을 제외하고 상기 실시예 1과 동일한 방법을 수행하였다. D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA-COOH)는 73 g(수득률 73 %)을 얻었으며, 이 때 수평균 분자량은 1650 달톤이었다. 또한, 생성물의 D,L-락트산/글리콜산의 몰비는 71/29 이었다.

상기 실시예 5~8에서 합성한 D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체를 하기 표 2에 나타내었다.

[표 2]

실시예	락트산/글리콜산 몰비		반응온도(°C)	반응시간(hr)	압력(mmHg)	수평균분자량(달톤)	수득률(%)
	반응물	생성물					
5	50/50	52/48	150	12	10	920	63
6	70/30	67/33	160	12	10	1040	65
7	90/10	91/9	160	12	10	1180	68
8	70/30	71/29	180	24	5	1650	73

< 실시예 9> D,L-락트산과 만델릭산의 공중합체(PLMA-COOH) 합성

D,L-락트산 75 g과 D,L-만델릭산 25 g을 250 ml의 3구 등근 바닥 플라스크에 넣고, 교반기를 장치한 후 80 °C로 가열한 기름중탕에서 가열 및 감압 아스피레이터로 25 mmHg로 감압하여서 1 시간 동안 반응시켜 과량으로 존재하는 수분을 제거하였다.

반응온도를 180 °C로 상승시키고, 압력을 10~20 mmHg로 감압한 조건에서 12시간 동안 반응한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일한 방법을 수행하였다.

D,L-락트산과 만델릭산의 공중합체는 54 g(수득률 54 %)을 얻었으며, 이 때 수평균 분자량은 1750 달톤이었다. 또한, 생성물의 D,L-락트산/만델릭산의 몰비는 85/15이었다.

< 실시예 10> 아세특시 D,L-폴리락트산 유도체(AcO-PLA-COOH) 합성

상기 실시예 2에서 합성한 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 1140 달톤) 50 g을 염화 아세트산 20 ml와 함께 250 ml 등근 바닥 플라스크에 넣고, 냉각기를 장치한 다음 질소기류 하에서 4 시간 동안 환류하였다.

과량의 염화 아세트산을 증류하여 제거한 다음, 반응 생성물을 얼음과 물의 혼합 수용액에 혼합한 다음 천천히 저어서 고분자를 석출하였다.

석출된 고분자를 분리하여 증류수로 2번 세척한 다음, 무수 아세톤에 녹이고, 무수 황산 마그네슘을 가하여 과량의 수분을 제거하였다. 필터하여 황산 마그네슘을 제거하고, 진공 증발기로 아세톤을 제거하여 고점도 액체상의 아세톡시 D,L-폴리락트산(46 g, 수득률 92 %)을 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  측정 결과, 2.02 ppm의 단일 피크로 아세톡시기를 확인할 수 있었다.

< 실시예 11> 벤조일옥시 D,L-폴리락트산 유도체(BenzoylO-PLA-COOH) 합성

상기 실시예 10에서 염화 아세트산 대신에 벤조일 클로라이드를 첨가한 것을 제외하고 상기 실시예 10과 동일한 방법을 수행하였다. 벤조일옥시 D,L-폴리락트산은 47g(수득률 94 %)를 얻었다.

< 실시예 12> 팔미토일옥시 D,L-폴리락트산 유도체(PalmO-PLA-COOH) 합성

상기 실시예 2에서 합성한 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 1140 달톤) 20 g을 250 ml 등근 바닥 플라스크에 넣고 120°C 기름조(oil bath)에서 진공 조건으로 수분을 완전히 제거하였다. 기름조 온도를 50°C로 내리고 아세톤 50 ml를 첨가하여 고분자를 완전히 녹였다. 여기에 염화 팔미트산 5 ml를 첨가하여 반응온도를 50°C로 하고 질소분위기에서 10시간 반응시켰다. 반응 생성물 중에 존재하는 미반응물을 과량의 헥산으로 세척하여 제거한다. 헥산을 증류하여 제거한 다음, 다시 아세톤에 녹인 후 반응생성물을 열음과 물의 혼합 수용액에 혼합한 다음 천천히 저어서 고분자를 석출하였다.

석출된 고분자를 분리하여 증류수로 2번 세척한 다음, 무수 아세톤에 녹이고, 무수 황산 마그네슘을 가하여 과량의 수분을 제거하였다. 필터하여 황산 마그네슘을 제거하고, 진공 증발기로 아세톤을 제거하여 팔미토일옥시 D,L-폴리락트산 유도체(19.1 g, 수득률 96 %)을 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  측정 결과, 0.88, 1.3, 2.38 ppm의 피크로 팔미토일기를 확인할 수 있었다.

실시예 13~22 폴리락트산 유도체의 카르복시산 염 합성

상기 실시예 1~12에서 합성한 폴리락트산 유도체를 아세톤 또는 아세톤 수용액에 녹인 후, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨 또는 탄산칼륨 또는 이들의 수용액과 반응시켜 제조하였다.

< 실시예 13> 폴리락트산 나트륨염(PLA-COONa)의 합성 1

상기 실시예 1에서 합성한 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 540 달톤)을 아세톤에 녹인 후 등근 바닥 플라스크에 넣고, 교반기를 장치한 후 상온에서 천천히 저어 준 후 탄산 수소 나트륨 수용액(1N)을 천천히 가하여 중화시켰다.

소량의 아세톤 용액을 취하여 다량의 증류수에 희석한 후 pH가 7인 것을 확인 후, 무수 황산 마그네슘을 가하여 과량의 수분을 제거한 다음 필터하고, 용매 증발기로 아세톤을 증발시키고 흰색의 고체를 얻었다. 이를 다시 무수 아세톤에 녹인 후 필터하여 무수 아세톤에 녹지 않는 물질을 제거한 후 아세톤을 증발시켜 흰색의 고체 상태의 D,L-폴리락트산 나트륨염(수득률 96 %)을 얻었다.

하기 도 2의  $^1\text{H-NMR}$ 을 통하여 말단 카르복시산기의 인접 수소의 피크가 4.88 ppm에서 관찰되는 것을 확인하였으며, 생성된 고분자를 물에 녹였을 때 수용액의 pH가 6.5~7.5였다.

< 실시예 14> 폴리락트산 나트륨염(PLA-COONa)의 합성 2

상기 실시예 2에서 합성한 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 1140 달톤)과 탄산나트륨 수용액을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12와 동일한 방법을 수행하여 폴리락트산 나트륨염(수득률 95 %)을 합성하였다.

< 실시예 15> 아세톡시 D,L-폴리락트산 나트륨염(AcO-PLA-COONa)의 합성

상기 실시예 10에서 합성한 아세톡시 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 1140 달톤)과 탄산나트륨 수용액을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12와 동일한 방법을 수행하여 아세톡시 D,L-폴리락트산 나트륨염(수득률 95 %)을 합성하였다.

#### < 실시예 16> 팔미토일옥시 D,L-폴리락트산 나트륨염(PalmO-PLA-COONa)의 합성

상기 실시예 12에서 합성한 팔미토일옥시 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 1140 달톤)을 아세톤 수용액 (28.6 v/v%)에 완전히 녹인 후 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 교반기를 장치한 후 상온에서 천천히 저어 준 후 탄산수소나트륨 수용액 (1N)을 천천히 가하여 중화시켰다.

소량의 아세톤 용액을 취하여 다량의 중류수에 희석한 후 pH가 7인 것을 확인 후, 무수 황산 마그네슘을 가하여 과량의 수분을 제거한 다음 필터하고, 용매 증발기로 아세톤 수용액을 증발시키고 흰색의 고체를 얻었다. 이를 다시 무수 아세톤에 녹인 후 필터하여 무수 아세톤에 녹지 않는 물질을 제거한 후 아세톤을 증발시켜 흰색의 고체 상태의 팔미토일옥시 D,L-폴리락트산 나트륨염(수득률 96 %)을 얻었다.

#### < 실시예 17> 폴리락트산 칼륨염(PLA-COOK)의 합성

상기 실시예 3에서 합성한 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 1550 달톤)과 탄산수소칼륨 수용액을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12와 동일한 방법을 수행하여 폴리락트산 칼륨염(수득률 98 %)을 합성하였다.

#### < 실시예 18> 폴리락트산 나트륨염(PLA-COONa)의 합성 3

상기 실시예 4에서 합성한 D,L-폴리락트산(수평균 분자량 2100 달톤)을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12와 동일한 방법을 수행하여 폴리락트산 나트륨염(수득률 95 %)을 합성하였다.

#### < 실시예 19> D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체의 나트륨염(PLGA-COONa)의 합성 1

상기 실시예 5에서 합성한 D,L-락트산과 글리콜산 공중합체(수평균 분자량 920 달톤)과 탄산나트륨 수용액을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12와 동일한 방법을 수행하여 D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체의 나트륨염(수득률 98 %)을 합성하였다.

#### < 실시예 20> D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체의 나트륨염(PLGA-COONa)의 합성 2

상기 실시예 6에서 합성한 D,L-락트산과 글리콜산 공중합체(수평균 분자량 1040 달톤)를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12와 동일한 방법을 수행하여 D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체의 나트륨염(수득률 93 %)을 합성하였다.

#### < 실시예 21> D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체의 칼륨염(PLGA-COOK)의 합성

상기 실시예 7에서 합성한 D,L-락트산과 글리콜산 공중합체(수평균 분자량 1180 달톤)와 탄산칼륨 수용액을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12와 동일한 방법을 수행하여 D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체의 칼륨염(수득률 92 %)을 합성하였다.

#### < 실시예 22> D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체의 나트륨염(PLGA-COONa)의 합성 3

상기 실시예 8에서 합성한 D,L-락트산과 글리콜산 공중합체(수평균 분자량 1650 달톤)를 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 12와 동일한 방법을 수행하여 D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체의 나트륨염(수득률 98 %)을 합성하였다.

상기 실시예 13~22에서 합성한 폴리락트산 유도체의 카르복시산 염을 하기 표 3에 나타내었다.

[표 3]

실시예	반응물	염기	생성물	수평균분자량(달톤)	수득률(%)
13	PLA-COOH(540)	NaHCO <sub>3</sub>	PLA-COONa	540	96
14	PLA-COOH(1140)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PLA-COONa	1140	95
15	AcO-PLA-COOH(1140)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	AcO-PLA-COONa	1140	95
16	PalmO-PLA-COOH(1140)	NaHCO <sub>3</sub>	PalmO-PLA-COONa	1140	96
17	PLA-COOH(1550)	KHCO <sub>3</sub>	PLA-COOK	1550	98
18	PLA-COOH(2100)	NaHCO <sub>3</sub>	PLA-COONa	2100	95
19	PLGA-COOH(920)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PLGA-COONa	920	98
20	PLGA-COOH(1040)	NaHCO <sub>3</sub>	PLGA-COONa	1040	93
21	PLGA-COOH(1180)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PLGA-COOK	1180	92
22	PLGA-COOH(1650)	NaHCO <sub>3</sub>	PLGA-COONa	1650	98

## &lt; 실험 예 1&gt; pH에 따른 미셀 형성

D,L-폴리락트산 나트륨염(수평균 분자량 1,000 달톤)을 수용액에 녹인 후, pH를 조절하여 미셀 형성 여부를 확인하였으며, 형성된 미셀의 입자크기는 DLS(dynamic light scattery, ZetaPlus, Brookhaven Instruments Corp.)를 이용하여 측정하였다. 미셀 형성 여부 및 입자크기에 대한 결과는 도 7 및 표 4에 나타내었다.

[표 4]

pH	미셀 형성	미셀의 평균입자크기(㎚)
2	X	-
4	O	12
6	O	12

상기 고분자는 pH 4 이상의 수용액에서 미셀을 형성하여 맑은 수용액이 되었으나, 수용액의 pH를 4 이하로 조절하였을 경우, 고분자가 석출되었다.

## &lt; 실험 예 2&gt; 분자량에 따른 미셀 형성

수평균 분자량이 200, 500, 700 달톤인 D,L-폴리락트산을 각각 종류수에 녹인 후 용해도를 관찰하고 pH를 측정하였다. 수평균 분자량이 200 달톤인 D,L-폴리락트산은 맑은 수용액이었으나, 수평균 분자량이 500 달톤이상인 D,L-폴리락트산은 고분자가 석출되었으며, 상기 수용액의 pH는 1 ~ 2 였다. 상기 수용액의 pH를 6.5 ~ 7.5로 조절하여 D,L-폴리락트산을 완전히 용해시킨 후, 형성된 미셀의 입자크기를 DLS(dynamic light scattery, ZetaPlus, Brookhaven Instruments Corp.)를 이용하여 측정하였다. 입자크기에 대한 결과는 하기 표 5에 나타내었다.

[표 5]

수평균분자량(달톤)	미셀의 평균입자크기(nm)
200	측정불능
500	9.2
700	12

## &lt; 실험 예 3&gt; 고분자농도 및 종류에 따른 미셀의 형성

상기 실시예 1~22에서 합성된 폴리락트산 유도체를 종류수에 녹여 미셀 형성 여부를 확인하고 생성된 미셀의 크기를 측정하였다.

실시예 1~12의 경우 폴리락트산 유도체를 녹일 때는 탄산수소나트륨 등으로 pH를 조절하면서 녹였고, 실시예 13~22의 경우는 폴리락트산 유도체 자체가 물에 잘 녹기 때문에 pH를 조절하지 않고 종류수에 녹였다. 폴리락트산 유도체를 녹인 후의 pH는 6.5~7.5이었다. 폴리락트산 유도체의 용해도 측정은 고분자를 종류수에 넣고 상온에서 5분마다 30초간씩 세게 흔들어 섞을 때 녹는 정도를 측정하였다. 종류수 10 mL에 고분자 1 g을 녹인 후, 구멍 크기가 200 nm인 멤브레인 필터를 이용하여 여과한 후 수용액을 분석하였다. 고분자수용액은 맑고 투명했으며, 여과 전, 후의 수용액의 고분자 농도가 변화하지 않은 것으로 보아 폴리락트산 유도체는 물에 잘 녹는 것으로 판단하였다.

또한, 미셀 형성 여부를 확인하기 위하여 상기 고분자를 PBS(Phosphate Buffered Saline)(pH 7.4)에 녹여서 SEC(Size Exclusion Chromatography, Water 410 Differential Refractometer)를 이용하여 측정하였다. NaCl(6 g/mL)를 포함하는 PBS를 이동상으로 하고, 흐름 속도는 1 mL/min으로 하였다. 하기 도 3 및 표 6은 분자 농도 및 종류에 따른 미셀의 형성 정도를 나타낸 것이다.

[표 6] 고분자 농도 및 종류에 따른 미셀의 형성

고분자 농도(mg/mL)	미셀이 형성된 PLA-COONa의 면적(a)	자유 PLA-COONa의 면적(b)	a/b
5.25	60,107	132,913	0.45
12.5	154,690	266,794	0.58
25	355,459	508,965	0.70
50	797,774	947,810	0.84
고분자 농도(mg/mL)	미셀이 형성된 PalmO-PLA-COONa의 면적(a)	자유 PalmO-PLA-COONa의 면적(b)	a/b
6.25	1,735,374	91,192	19.03
12.5	3,773,480	157,852	23.91
25	7,836,980	267,143	29.34
50	16,600,792	537,877	30.86

도 3에서 보는 바와 같이, 스펙트럼 상에서 미셀이 형성된 고분자 부분(a)과 용해된 고분자 부분(b)의 피크가 나타남을 확인할 수 있었으며, 또한 상기 표 6에서 보는 바와 같이, 고분자의 농도를 전하게 할수록 미셀이 형성된 고분자부분을 나타내는 피크의 상대 면적이 증가함을 알 수 있다. 이로부터 고분자의 농도가 전할수록 형성되는 미셀의 함량이 증가함을 알 수 있다.

또한, 상기 표 4의 결과로부터, 고분자의 종류에 따라 미셀이 형성되는 정도에 차이가 있다는 것을 알 수 있다. 하이드록시 말단이 치환된 폴리락트산 유도체의 경우 하이드록시 말단이 치환되지 않은 폴리락트산 유도체에 비해 미셀이 형성된 고분자부분을 나타내는 피크의 상대 면적이 큰 것으로부터 하이드록시 말단 부분의 소수성이 증가할수록 형성되는 미셀의 함량이 증가함을 알 수 있다.

그리고, 상기 형성된 미셀의 입자크기를 DLS(dynamic light scattery, ZetaPlus, Brookhaven Instruments Corp.)를 이용하여 측정하였다. 입자크기에 대한 결과는 하기 표 7과 같다.

[ 표 7 ]

실시예	평균입자크기(nm)	고분자 수용액 농도(mg/ml)
13	10	10
14	12	10
15	15	10
16	21	10
17	15	10
18	21	10
19	12	10
20	13	10
21	15	10
22	18	10

표 7에서 보는 바와 같이, 형성된 미셀의 평균 입자 크기는 10~21 nm임을 알 수 있다. 고분자 미셀의 크기는, 고분자 미셀의 친수성 외핵으로 인하여 생체내에서 약물이 망상내피세포계(RES)에 포획되는 것을 최소화하고, 고분자량으로 인해 신장을 통한 배설이 억제되어 장기간 체순환을 가능하게 하는, 100 nm 이하의 크기가 적절하다. 본 발명에 따른 미셀은 상기 조건에 적합한 크기를 가졌을 뿐만 아니라, 미셀의 크기가 작으면 미셀의 안정성이 향상되기 때문에 적용 범위가 넓다.

#### < 실험 예 4> 난용성 약물의 가용화 시험

상기 실시예에서 합성한 고분자와 파클리탁셀을 함께 아세톤, 에탄올, 아세트산 에틸, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 클로로포름의 유기용매에 녹여서 맑은 용액을 제조한 다음, 진공증발기로 유기용매를 제거하고, 난용성 약물과 고분자의 균일한 혼합물을 제조하였다. 이를 pH 4~8인 수용액에 녹였다. 생성된 난용성 약물 함유 미셀 수용액을 구멍크기가 200 nm인 멤버레인 필터를 이용하여 용해되지 않은 약물을 제거한 뒤, 수용액 중의 약물을 농도를 액체 크로마토그래피로 정량하였다. 그 결과는 하기 표 8에 나타내었다.

[ 표 8 ]

고분자(분자량)	난용성 약물	약물/고분자 조성비(%)	미셀크기(nm)	약물용해도(mg/ml)
PLA-COONa(1140)	파클리탁셀	5	14	25
PLA-COONa(1140)	파클리탁셀	10	24	20
PLA-COONa(1140)	파클리탁셀	15	30	15
PLA-COOK(1550)	싸이클로스포린	1	18	15
PLA-COONa(2100)	싸이클로스포린	5	28	21
PLGA-COONa(1040)	싸이클로스포린	10	35	22
PLGA-COONa(1040)	파클리탁셀	5	16	25
PLGA-COOK(1180)	싸이클로스포린	2	18	10
PLGA-COONa(1650)	파클리탁셀	10	29	23
PalmO-PLA-COONa(1140)	파클리탁셀	10	34	23

상기 표 8에서 보는 바와 같이, 본 발명의 폴리락트산 유도체는 대표적인 난용성 약물인 파클리탁셀 및 싸이클로스포린을 효과적으로 가용화할 수 있음을 알 수 있다. 난용성 약물인 파클리탁셀은 물에 대한 용해도가 0.01 mg/ml 이하이지만, 본 발명의 폴리락트산 유도체를 사용하면 15~25 mg/ml의 많은 약물을 미셀 형태로 가용화할 수 있기 때문에 많은 약물을 안정하게 체내에 투여할 수 있게 된다.

또한, 파클리탁셀과 고분자의 혼합물을  $\text{CDCl}_3$  와  $\text{D}_2\text{O}$ 에 녹인 다음,  $^1\text{H-NMR}$  측정 결과를 도 4 및 도 5에 나타내었다.

도 4에서,  $\text{CDCl}_3$  는 유기용매이기 때문에 폴리락트산 유도체가 미셀을 형성하지 못한다. 따라서, 파클리탁셀의 벤조일 옥시기의 특성 피크가 7.0~8.2 ppm에서 나타난다. 하지만 도 5에서 보는 바와 같이, 파클리탁셀에 대해서 용해력이 거의 없는  $\text{D}_2\text{O}$ 에 녹인 경우, 파클리탁셀은 폴리락트산 유도체의 미셀에 의해 봉입되면서 가용화되어  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼에서 벤조일 옥시기에 의한 피크가 7.0~8.2 ppm에서 나타나지 않았다. 이는 파클리탁셀이 폴리락트산 유도체의 미셀에 둘러싸여 핵(core)을 형성하여 NMR 자장의 영향을 받지 못하기 때문이다.

#### < 실험 예 5> pH 의존형 난용성 약물 함유 미셀 제조 및 평가

상기 실시예 13에서 합성한 D,L-폴리락트산 나트륨염 900 mg와 사이클로스포린 100 mg을 아세톤 10 mL에 용해시킨 후 진공증발기를 이용하여 제거하고, D,L-폴리락트산 나트륨염과 사이크로로스포린이 균일하게 혼합된 고체를 얻고, 이를 프레스로 압착하여 직경 1 cm, 두께 2 mm인 원판을 제조하였다. 상기 사이크로로스포린 함유 원판을 pH 2 염산 수용액 10 mL에 가하고, 37 °C에서 배양하면서 시간에 따른 수용액의 약물 농도를 측정하였다. 2 시간 후 탄산수소나트륨을 가하여 수용액의 pH를 6.2로 조절한 후 동일조건에서 배양하면서 수용액에 용해된 약물의 농도를 측정하였다. 그 결과는 도 6에 나타내었다.

도 6에서 보는 바와 같이, pH가 2인 조건에서는 폴리락트산 유도체가 가용화되지 않기 때문에 약물은 원판형의 고체에서 방출되지 않는다. 그 후, pH를 2에서 6으로 조절하면, 폴리락트산 유도체가 미셀 형태로 약물을 포함하면서 서서히 가용화되어 약물이 수용액상으로 점차 방출되게 된다. 또한, pH를 6으로 조절 후 1 시간 내에 80 %정도의 약물 방출이 이루어졌으며, 2 시간 후에는 약물 방출이 100 %임을 알 수 있다.

상기 결과로부터, 사이크로로스포린을 가용화시키는 폴리락트산 유도체는 pH의 변화에 따라 가용화됨을 알 수 있으며, pH 조절 후 시간에 따른 가용화 정도를 알 수 있다. 또한, 난용성 약물을 포함한 폴리락트산 유도체의 제형을 경구 투여할 경우, 위장에서는 약물 방출이 없다가 소장에서 가용화되어 흡수되는 것을 예상할 수 있다.

#### 발명의 효과

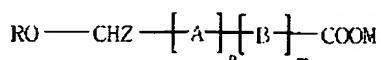
상술한 바와 같이, 한쪽 말단이 카르복시산 또는 카르복시산 알칼리금속염의 형태이며 수평균 분자량이 500~2,000 달톤인, 본 발명에 의한 폴리락트산 유도체는 pH 4 이상의 수용액에 용해 후 친수성 및 소수성기가 균형을 이루어 미셀을 형성할 수 있으며, 이 때 형성된 미셀의 크기가 10~21 nm로 크기로 난용성 약물의 전달체로 바람직하다. 또한, 상기 미셀은 난용성 약물을 내부에 함유하여 다양한 형태의 약물 전달체로 응용이 가능하다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1.

한쪽 말단에 카르복시산을 함유하며, pH 4 이상의 수용액에서 미셀을 형성하는 것을 특징으로 하는 하기 화학식 1의 폴리락트산 유도체.

##### 화학식 1



(상기 식에서,

A는  $\text{---C(=O)---O---CH}_2\text{---}$  이고,

B는  $\text{---C(=O)---O---CH}_2\text{---}$ ,  $\text{---C(=O)---O---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---}$  또는

$\text{---C(=O)---O---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---}$  이고,

R은 수소, 아세틸기, 벤조일기, 데카노일기, 팔미토일기, 메틸기 또는 에틸기이며,

Z 및 Y는 수소, 메틸기 또는 페닐기이며,

M은 수소, 나트륨, 칼륨 또는 리튬이며,

n은 1~30의 정수이며,

m은 0~20의 정수이다.)

청구항 2.

제 1항에 있어서, 상기 M이 나트륨, 칼륨 또는 리튬인 것을 특징으로 하는 폴리락트산 유도체.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 상기 R이 데카노일기 또는 팔미토일기인 것을 특징으로 하는 폴리락트산 유도체.

청구항 4.

제 1항에 있어서, 상기 폴리락트산 유도체가 수평균 분자량 500~2,000 달톤인 것을 특징으로 하는 폴리락트산 유도체.

청구항 5.

제 1항에 있어서, 상기 폴리락트산 유도체가 D,L-폴리락트산, D,L-락트산과 만델릭산의 공중합체, D,L-락트산과 글리콜산의 공중합체, D,L-락트산과 카프로락톤의 공중합체 또는 D,L-락트산과 1,4-디옥산-2-온의 공중합체인 것을 특징으로 하는 폴리락트산 유도체.

청구항 6.

2-히드록시 카르복시산 유도체 모노머를 가온, 감압하에서 축중합 반응시키는 단계(단계 1),

상기 단계1의 생성물에 중류수를 가하여 폴리락트산 유도체를 침전시켜서 저분자량의 올리고머를 제거하는 단계(단계 2),

상기 폴리락트산 유도체를 중성 또는 알칼리 수용액을 가하여 용해시키는 단계(단계 3),

- 상기 단계3의 수용액으로부터 폴리락트산 유도체를 석출하는 단계(단계4),
- 상기 4단계에서 얻어진 폴리락트산 유도체에 금속 알칼리염을 첨가하여 카르복실기 말단이 금속이온으로 치환된 폴리락트산 유도체를 얻는 단계(단계 5)를 포함하는 폴리락트산 유도체 제조방법.

청구항 7.

제 6항에 있어서, 상기 단계 1의 축중합 반응온도는 100~200 °C인 것을 특징으로 하는 폴리락트산 유도체 제조방법.

청구항 8.

제 6항에 있어서, 상기 단계 1의 축중합 반응은 25~0.1 mmHg의 압력 하에서 행해지는 것을 특징으로 하는 폴리락트산 유도체 제조방법.

청구항 9.

제 6항에 있어서, 상기 단계 4의 폴리락트산 유도체를 석출하는 단계는 상기 단계3의 수용액에 산을 첨가하여 침전시키는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 폴리락트산 유도체 제조방법.

청구항 10.

제 6항에 있어서, 상기 단계 4의 폴리락트산 유도체를 석출하는 단계가 상기 단계3의 수용액에 유기 용매를 이용하여 카르복실기 말단기를 함유한 폴리락트산 유도체를 추출하는 것을 특징으로 하는 폴리락트산 유도체 제조방법.

청구항 11.

제 6항에 있어서, 상기 단계 5의 금속 알칼리염이 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산칼륨 또는 탄산리튬으로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 폴리락트산 유도체 제조방법.

청구항 12.

2-히드록시 카르복시산 유도체 모노머를 가온, 감압하에서 축중합 반응시키는 단계(단계 1),

상기 단계1의 생성물에 중류수를 가하여 폴리락트산 유도체를 침전시켜서 저분자량의 올리고머를 제거하는 단계(단계 2),

상기 폴리락트산 유도체를 중성 또는 알칼리 수용액을 가하여 용해시키는 단계(단계 3),

상기 단계3의 수용액으로부터 폴리락트산 유도체를 석출하는 단계(단계4),

상기 4단계에서 얻어진 폴리락트산 유도체를 초산 무수물, 염화 아세트산, 염화 벤조산, 염화 데칸산, 염화 팔미트산, 요오드화 메틸 또는 요오드화 에틸로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나와 반응시켜 히드록시기 말단기를 치환시키는 단계(단계 5), 및

상기 치환된 폴리락트산 유도체에 금속 알칼리염을 첨가하여 화학식 1의 R이 아세틸기, 벤조일기, 데칸노일기, 팔미토일기, 메틸기 또는 에틸기인 폴리락트산 유도체를 얻는 단계(단계 6)를 포함하는 폴리락트산 유도체 제조방법.

청구항 13.

제 12항에 있어서, 상기 단계 1의 축중합 반응온도는 100~200 °C인 것을 특징으로 하는 폴리락트산 유도체 제조방법.

### 청구항 14.

- 제 12항에 있어서, 상기 단계 1의 축중합 반응은 25~0.1 mmHg의 압력 하에서 행해지는 것을 특징으로 하는 폴리락트산 유도체 제조방법.

### 청구항 15.

제 12항에 있어서, 상기 단계 4의 폴리락트산 유도체를 석출하는 단계는 상기 단계3의 수용액에 산을 첨가하여 침전시키는 것으로 이루어지는 것을 특징으로 하는 폴리락트산 유도체 제조방법.

### 청구항 16.

제 12항에 있어서, 상기 단계 4의 폴리락트산 유도체를 석출하는 단계는 상기 단계 3의 수용액에 유기 용매를 이용하여 카르복실기 말단기를 함유한 폴리락트산을 추출하는 것을 특징으로 하는 폴리락트산 유도체 제조방법.

### 청구항 17.

제 12항에 있어서, 상기 단계 5의 금속 알칼리염이 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산칼륨 또는 탄산리튬으로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 폴리락트산 유도체 제조방법.

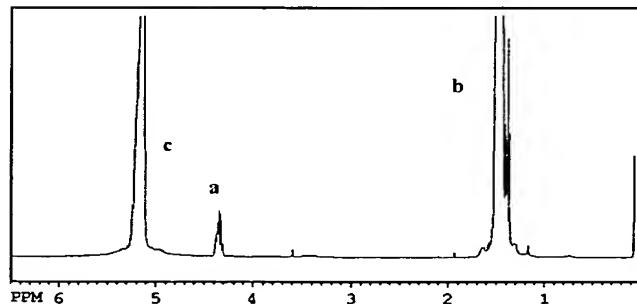
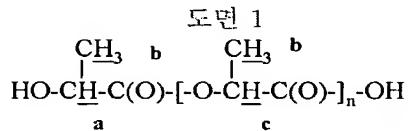
### 청구항 18.

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항의 폴리락트산 유도체를 포함하는 고분자 미셀을 함유하는 고분자 조성물.

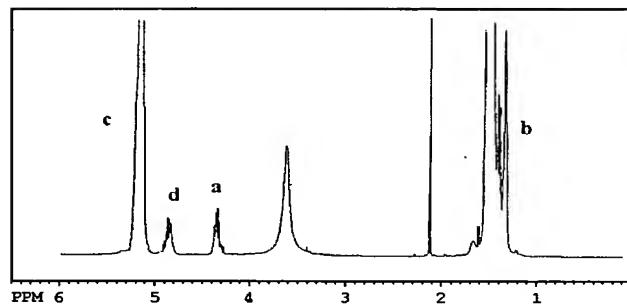
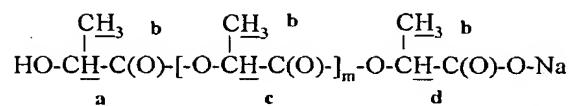
### 청구항 19.

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항의 폴리락트산 유도체를 포함하는 고분자 미셀 내부에 난용성 약물이 함유되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

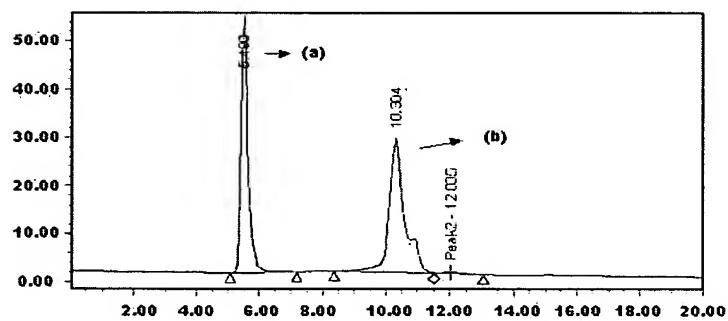
도면



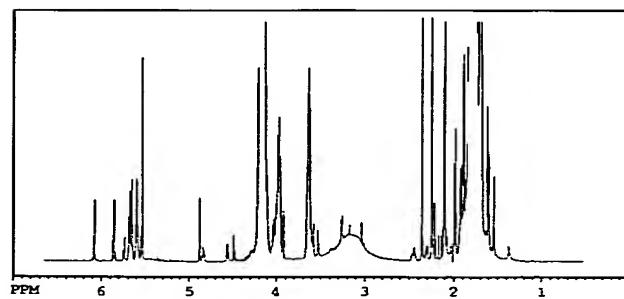
도면 2



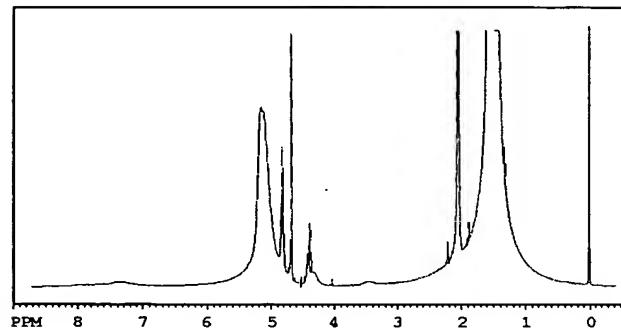
도면 3



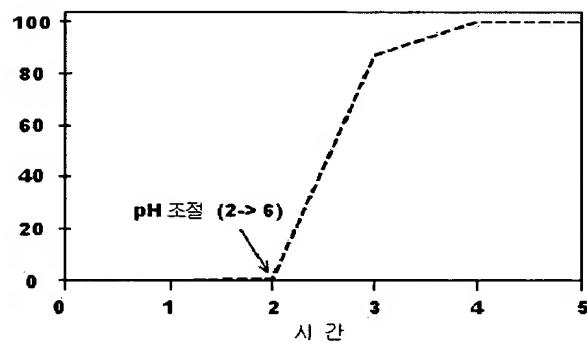
도면 4



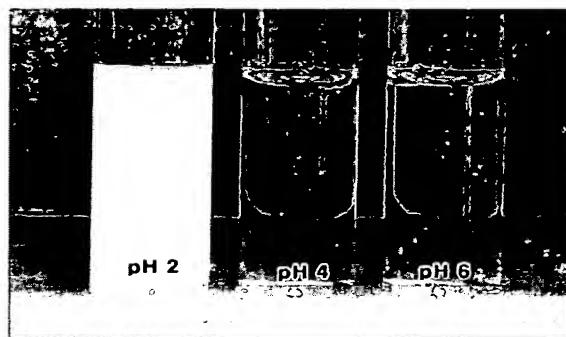
도면 5



도면 6



도면 7



BEST AVAILABLE COPY